

公開特許公報

昭53—13588

⑤Int. Cl.²
A 61 F 9/00
A 61 K 9/08

識別記号

⑥日本分類
94 B 3
30 C 41

庁内整理番号
7001—33
6617—44

④公開 昭和53年(1978)2月7日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 10 頁)

④眼科用溶液

①特 願 昭52—35154

②出 願 昭52(1977)3月29日

優先権主張 ③1976年7月23日③アメリカ国
③707955

⑦発 明 者 ジェラルド・ヘツチ
アメリカ合衆国テキサス州フオ
ート・ワース・ホイーテン・ド
ライブ6201

同 チャールス・デーン・シブリ

⑦出 願 人 アルコン・ラボラトリス・イ
ンコーポレーテッド
アメリカ合衆国テキサス州フオ
ート・ワース・サウス・フリー
ウェイ6201

⑦代 理 人 弁理士 湯浅恭三 外2名

明 細 書

1. [発 明 の 名 称]

眼 科 用 溶 液

2. [特 許 請 求 の 範 囲]

第 1 項

コンタクトレンズ湿潤用溶液及び人工涙として
役立つ二重機能を持つ眼科用溶液において、

デキストランとアラビノガラクトタンとからなる
群から選択される多糖類、ポリビニルアルコール
ポリマー、ベンズアルコニウムクロリド及び水か
らなる水溶液からなる眼科用溶液。

第 2 項

多糖類がデキストランである、特許請求の範囲
第 1 項記載の眼科用溶液。

第 3 項

デキストランが約 10,000 ~ 約 1,000,000 の範
囲内の分子量を持つ、特許請求の範囲第 2 項記載
の眼科用溶液。

第 4 項

多糖類がアラビノガラクトタンである、特許請求

の範囲第 1 項記載の眼科用溶液。

第 5 項

アラビノガラクトタンが約 10,000 ~ 約 250,000
の分子量を持つ、特許請求の範囲第 4 項記載の眼
科用溶液。

第 6 項

多糖類が約 0.001 ~ 約 5 % の量で存在する、特
許請求の範囲第 1 項記載の眼科用溶液。

第 7 項

ポリビニルアルコールポリマーが 22,000 ~
220,000 の分子量を持つ、特許請求の範囲第 1
項記載の眼科用溶液。

第 8 項

ポリビニルアルコールポリマーが約 0.5 ~ 約
2.0 重量 % の量で存在する、特許請求の範囲第 1
項記載の眼科用溶液。

第 9 項

ベンズアルコニウムクロリドが約 0.001 ~ 約
0.1 重量 % の量で存在する、特許請求の範囲第 1
項記載の眼科用溶液。

BEST AVAILABLE COPY

第10項

等張溶液を提供するのに十分な量の1種ないしそれ以上の一価カチオン塩を更に含む、特許請求の範囲第1項記載の眼科用溶液。

第11項

増粘剤を更に含む、特許請求の範囲第1項記載の眼科用溶液。

第12項

増粘剤が天然ガム、ゼラチン、スターチ誘導体、高分子グリコール及びセルロースポリマーからなる群から選択される、特許請求の範囲第9項記載の眼科用溶液。

3. [発明の詳細な説明]

本発明は一般に、人間の眼に使用するのに適した眼科用溶液を目的とする。更に詳細には、本発明は角膜により吸収され得、又同時に、角膜に隣接しているコンタクトレンズにより吸収され得る眼科用溶液の提供に関する。本発明の眼科用溶液は硬質コンタクトレンズと共に使用するのに特に適当である。それは又、角膜湿潤剤として、又十

はその粘度を高めるためである。粘度が高まれば眼科用溶液は眼中に長時間保持され、その有効性が増すと思われる。又、眼科用溶液の粘度の増加は、それを硬質即ちゲルタイプのコンタクトレンズと共に使用する時にクッション効果を提供し、即ち創傷又は手術に伴う不快感を軽減するので望ましいと思われる。

本発明は、角膜により選択吸収される第1ポリマーと、硬質コンタクトレンズにより選択吸収される第2ポリマーとを含む眼科用溶液が長時間、角膜と硬質コンタクトレンズとにより接触保持されるという発見に基づく。

従つて、本発明の第1の目的は、人間及び家庭用動物の両者の眼に一般的に使用するのに適当な眼科用溶液を提供することである。本発明の第2の目的は、硬質コンタクトレンズ着用に伴う刺激を軽減するのに役立つ眼科用溶液を提供することである。本発明の第3の目的は、角膜表面と硬質コンタクトレンズの表面の両者に付着する眼科用溶液を提供することである。本発明の第4の目的

は、成分が不足している患者（この症候群は一般に“乾性眼”と呼ばれる）の治療に使用される人工涙材料としても使用できる。

コンタクトレンズと組み合わせて使用される眼科用溶液は良く知られている。様々なポリマーを眼科用溶液中に使用してその有効性を高め、又コンタクトレンズによる吸収性を高めることが知られている。例えば、Hankinに付与されたアメリカ特許第3,511,577号発明では、スキンドイパー用コンタクトレンズに水面下で使用される眼科用溶液が開示されている。それは普通のコンタクトレンズにも使用できることが示されている。該特許発明の溶液にはメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、プロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリアルカリングリコール及びポリビニルアルコールから選択されるポリマーが含まれている。

一般に、眼科用溶液中にポリマーを使用するの

は、角膜表面への付着を通じて眼中に保持される人工涙として役立つ眼科用溶液を提供することである。

本発明の上記及び他の目的は以下の詳細な記載から一層明らかになるであろう。

一般に、本発明は、特定多糖類である第1ポリマーと、ポリビニルアルコール (PVA) である第2ポリマーとの水溶液である眼科用溶液の提供を目的とする。この眼科用溶液にはベンズアルコニウムクロリドも含まれ、又該溶液を等張にするのに十分な量で一価カチオン含有塩を含め、更に該溶液の吸収現象及びその結果としての二重浸潤力を妨害すると思われる二価カチオン塩を含めないことが好ましい。本発明の眼科用溶液は、ポリメチルメタクリレートから製造される硬質コンタクトレンズの使用と組み合わせて使用するのに特に適している。

第1のポリマーである多糖類は、眼科用溶液中に約0.001～約5%、好ましくは約0.01～約2%の量で存在させる。第2のポリマーであるポリ

ビニルアルコールは、眼科用溶液中に約0.5～約5%、好ましくは約1～約3%の量で存在させる。ベンズアルコニウムクロリドは、眼科用溶液中に約0.001～約0.1重量%、好ましくは約0.004～約0.02重量%の量で存在させる。

本発明の眼科用溶液中に使用される特定多糖類はデキストラン類とアラビノガラクトタン類とから選択される。デキストランは、シユクロース溶液からバクテリアにより合成される分枝鎖グルコース多糖類である。デキストランは、ロイコノストク酸、ストレプトコッカス属、アセトバクター属に属するバクテリアにより主として生産される。デキストランはグリコーゲンとアミロペクチンとに似ているが、デキストランのアンヒドログルコース単位間の主要結合が1,6型であり、グリコーゲンとアミロペクチンとのそれが1,4型又は1,3型である点においてそれらとは異なる。デキストランは市販されており、様々な分子量域で販売されている。本発明の眼科用溶液中に使用されるデキストランは約10,000～約1,000,000の、好まし

くは約20,000～約200,000の範囲内の分子量を持つ。

本発明において役立つアラビノガラクトタンはから松の木から抽出される木糖であり、から松ガムとしても知られている。アラビノガラクトタンは、アラビノースとガラクトースとの約1:3～約1:10の比の複雑で高度に分枝鎖したポリマーである。本発明の眼科用溶液中に使用されるアラビノガラクトタンは約10,000～約250,000の範囲内の分子量を持ち、商品名ストラクタン(Stractan)で市販されている。

本明細書において用語“ポリビニルアルコール”には、ポリビニルアセテートの加水分解により作られる全ての樹脂が含まれる。その特性は親のポリビニルアセテートの分子量（約10,000～約600,000）と加水分解の程度とに依存してかわる。完全加水分解により得られるポリビニルアルコールの構造は $-\text{CH}_2\text{CHOH}(\text{CH}_2\text{CHOH})_n-$ （ n は親樹脂の分子量に関連する）により表される。部分加水分解においては、残留 $\text{CH}_3\text{COO}-$ 基は鎖に

そつてOHの代わりに分布しており、又親樹脂中のアセテート基の全量割合として表されるかかるアセテート基の量がアセテート含量である。市販ポリビニルアルコールでは、“低アセテート”はアセテート含量が15%までのものを示し、“中アセテート”は15～45%のものであり、“高アセテート”は45%を超えるものである。本発明で有用なポリビニルアルコールは約22,000～約220,000の範囲内の分子量を持ち、又約17～約24%のアセテート含量を持つ。2重量%のポリビニルアルコールを含む本発明で有用な溶液は20℃で約2～約25 cpsの範囲内の粘度を持つ。

ベンズアルコニウムクロリドは一般式：

$[\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{R}]^+\text{Cl}^-$ （ R は $\text{C}_8\sim 18$ アルキル基の混成体である）のモノアルキルジメチルベンジルアンモニウムクロリドをさすのに使用される一般名称である。USP規格のベンズアルコニウムクロリドはアルキル基の特殊ブレンドを含む。本明細書において、用語“ベンズアルコニウムクロリド”は、1個ないし2個の $\text{C}_8\sim 18$

長鎖アルキル基を有するベンジル4級アンモニウム化合物の全てを含む。

ベンズアルコニウムクロリドを殺生剤として様々な眼科用溶液中に配合することは知られている。しかし、ベンズアルコニウムクロリドは何らかの方法で第1のポリマーである多糖類と結合し及び/又は錯化し、該多糖類が角膜表面に吸着保持されて角膜前面の涙膜を安定化させるという点において本発明の眼科用溶液の必須成分であるということが発見された。即ち、本発明の眼科用溶液中にベンズアルコニウムクロリドと組み合わせて第1のポリマーである多糖類を使用して初めて、角膜に所望通りに吸着される。ベンズアルコニウムクロリドの存在により多糖類が角膜表面に付着保持され、この多糖類が明らかに、正常の角膜前面の涙膜に対するベンズアルコニウムクロリドの不安定化傾向を低下させる。

角膜は疎水性であることが知られている。自然の涙は、角膜の表面に吸着され、それを親水性にし、涙膜の水性成分と適合性にするムチンを含む。

本発明で役立つ第1のポリマーである多糖類自体は角膜に吸着され得ず、それゆえいくら長時間経過しても角膜を親水性にすることはできない。ベンズアルコニウムクロリドは角膜に吸着することが知られている。しかし、ベンズアルコニウムクロリドはその高表面活性特性のゆえに後述する如く涙膜の安定性を損うことがあり、このために角膜前面の涙膜が不安定化する。

本発明で使用される第1のポリマーである多糖類は溶液中で静電引力によりベンズアルコニウムクロリドと結合して、所望の電荷分布を持つ巨大分子性の錯体を形成し、又該電荷分布が該錯体を角膜表面に吸着させ、又同時に角膜表面を親水性にし、それゆえ該溶液の水相及び自然の涙膜と適合性にさせると考えられる。該巨大分子は角膜界面の多数の物理吸着点で吸着し、眼中に長時間保持されると信じられる。多部位で吸着するのでこの巨大分子錯体は、充分な数の吸着部位を有しない小分子よりも脱着し難い。この巨大分子錯体が疎水性の眼の表面に一但吸着するとその眼の表面

は親水性となり、それゆえ涙膜の水相により湿潤性とされる。

第2のポリマーであるポリビニルアルコールを第1のポリマーである多糖類及びベンズアルコニウムクロリドと組み合わせる時には、角膜の吸着特性の破壊が全く生じないということは驚くべき結果である。第1のポリマーである多糖類とベンズアルコニウムクロリドとの存在が、ポリビニルアルコールの、着目されているコンタクトレンズ表面への吸着・付着能を妨害しないということも驚くべきことである。本発明の眼科用溶液は、目の角膜表面を選択的に湿潤でき、又同時に、コンタクトレンズ表面を選択的に湿潤でき、この場合、選択的湿潤機能のいずれかが他表面への湿潤を妨害することがないという点においてユニークな機能を果たす。

M. Lemp 等により Investigative Ophthalmology (1975年3月) に報告されている通り、眼中での溶液の保持時間を調べるためには様々な方法が使用されている。正常なまばたきが妨げられる

ならば角膜前面の涙膜が破れ、乾燥スポットがランダムに現れる。最後の完全まばたきと最初の乾燥スポット発現との間の間隔〔涙膜破壊時間

(BUT) と呼ばれる〕は乾性眼症候群においては異常に短いことが発見された。これは涙膜安定性の低下の反映である。これら患者の場合の通常の涙膜BUTは10〜25秒であると報告されており、もし強力な人工涙が目に点眼されるならばこのBUTは長くなり、この長くなつたBUTは涙膜安定性の同上の反映であると解される。更に、BUTを長くするというこの効果が長時間にわたつて観察されるならば、これはその眼科用溶液が角膜に良く吸着されたということを示す。涙膜BUTが初めは改善されてもこの改善が時間の経過と共に急速に消失するならば、これはその眼科用溶液が角膜に充分には吸着されなかつたということを示している。

本発明の第1のポリマーである多糖類は眼科用溶液中に約0.001〜約5重量%の量で存在し、第2のポリマーであるポリビニルアルコールは約

0.5〜約5%の量で存在する。この使用量で本発明の眼科用溶液は一般に25℃で約1〜約25 cpsの範囲内の粘度を持つ。眼科用溶液の粘度はウエルズ-ブルックフィールドマイクロ粘度計(円錐形部分と平板部分からなる) LV型で測定される。本発明の眼科用溶液はいかなるゲル状特性も示さず、又その粘度は人工涙として開発されている他ポリマー含有眼科用溶液に比べて低い。しかし、その粘度は水溶性増粘剤の導入により指示域内に調整できる。適当な増粘剤はグアルガム、トラガカントガムの様な天然ガム；セラチン；スターチ誘導体；高分子グリコール；ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースの様なセルロースポリマー；である。

増粘剤を本発明の眼科用溶液中に使用する時には約0.001〜約1.0重量%の量で存在させる。その正確な割合は、使用ポリマーの分子量、所望粘度及び当業者の判断に依存する。増粘剤を使用す

る時には、眼科用溶液の粘度は約1～約25 cps、好ましくは約3～約15 cpsとなる。

大部分の目的において、本発明の眼科用溶液中に存在するベンズアルコニウムクロリドは所望の殺生・防腐効果を提供する。しかし、所望ならば別の殺生剤を配合してもよい。例えば、適当なキレート剤を配合してベンズアルコニウムクロリドの防腐効果を高めることが一般に望ましい。適当なキレート剤はジエー、トリー又はテトラナトリウムエチレンジアミンテトラアセテート（エデテートとしても知られている）であり、ニナトリウムエデテートが好ましい成分である。本発明の眼科用溶液中に任意に含めることのできる他殺生剤は他の四級アミン、永剤、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコール、ソルビン酸である。

ほとんどの用途において、本発明の眼科用溶液は等張であることが望ましい。便宜上、眼科用溶液は適当な塩、例えば塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、様々な硝酸塩、クエン酸

塩、酢酸塩等により等張にされる。従来、特定塩の選択は重大であるとは考えられておらず、特に一価塩と二価塩のいずれを選択するかは重要であるとは考えられていなかった。普通の実務に反して、本発明の眼科用溶液を等張にするために使用される特定の塩が重要であり、又涙膜安定性により実証される様に角膜に対する所望吸着性を提供するためには、該溶液には本質的に二価カチオンを含めてはならない。二価カチオン、即ち塩化カルシウム、塩化マグネシウムを含む溶液について涙膜破壊時間を研究したら涙膜安定性が劣り、又角膜への該溶液の保持性が不足していた。しかし、二価カチオンを含まない同一溶液は高い涙膜安定性を示し、この正の効果は長時間にわたり保持された。従つて、等張条件を確立するために使用される塩は一価のもの、即ち塩化ナトリウム、塩化カリウム又はそれらの混合物でなければならない。一般にこれら一価塩は0.5～1.5%の塩化ナトリウムにより提供される氷点降下即ち浸透圧に等しいものを与えるのに十分な量で添加される。

本発明の眼科用溶液はコンタクトレンズ用溶液及び涙膜代用品として有用であることに加え、眼科用医薬、例えば、トロピカミド、アトロピン、エピネフリンの様な散瞳剤；ピロカルピン、カルバコールの様な縮瞳剤；シクロペントレートの様な毛様筋麻痺剤；デキサメサゾン、プレドニソロンの様な抗炎症剤；サルファセタミド、ポリミキシンその他の抗生物質の様な抗感染剤；フェニレフリン、ナファゾリンの様な血管収縮剤；の担体としての有用性も持つ。該医薬はそれらの薬学的に許容される塩又はエステルで存在できる。

本発明の眼科用溶液は所望ならば、眼科用溶液中に使用されることが知られている酸又は塩基の1種ないしそれ以上によりそのpHを調整できる。本発明の眼科用溶液は、眼科用溶液中に一般に用いられる緩衝剤の使用により酸性、塩基性又は中性の状態に維持できる。適当な酸、塩基及び緩衝系を使用して約3.0～約8.5の範囲内のpHを確立することは良く知られているのでこれ以上の記載の必要はないと考える。典型的には、本発明の

眼科用溶液のpHは約5.0～約8.0、好ましくは約5.5～約7.0である。

以下の実施例は本発明の様々な特徴を更に例示するものであり、いかなる意味においても本発明の範囲を限定するものではない。

実施例1

表1に記載された処方を持つ本発明の眼科用溶液を調製した。処方物1, 2, 3, 6, 7及び8にはベンズアルコニウムクロリドを含めなかった。他の眼科用溶液は既知処方により調製し、本発明の多糖類以外のポリマーを含めた。これら処方物は表2に示す。

表 1

処方物成分 (W/O)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
第1のポリマー (多環類)	1	1		1		1			1	1			1	1			1	2	
デキストラン3	0.1	0.5	-	0.5		0.5	-	-	0.1	0.5	-	-	0.1	0.5	-	-	0.1	0.1	-
アラビノガラクトサン	-	-	0.5	-	0.5	-	0.1	0.5	-	-	0.1	0.5	-	-	0.1	0.5	-	-	0.1
第2のポリマー PVA	20	-	-	-	-	20	20	20	20	20	20	20	20	20	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
ベンズアルコニウムクロリド	-	-	-	0.01	0.01	-	-	-	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
ニナトリウムエチレンジアミン テトラアセテート	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.10	0.10	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
塩化ナトリウム	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80
塩化カリウム	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
ヒドロキシプロピルメチル セルロース	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.3	0.3	0.3
水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量

1 分子数 = 200,000

2 分子数 = 70,000

3 スティンホールカンパニー (Stein Hall Company) から商品名ストラクタン (Stractan) で市販されている

4 ユニオンカーバイドカンパニー (Union Carbide Company) から商品名ポリオックス (POLYOX) WSR 301 で市販されている

表 2

処方物成分	20	21	22	23	24
ポリエチレングリコール ¹	0.1	0.1	--	--	--
ポリエチレンオキシド ²	--	--	0.1	0.1	0.5
ポリビニルアルコール	--	--	2.0	2.0	--
ベンズアルコニウムクロリド	0.01	--	--	0.01	0.01
チメロサール	--	0.01	--	--	--
NaCl	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
水	適量	適量	適量	適量	適量

1 カーバイドアンドカーボンケミカルズカンパニー (Carbide and Carbon Chemicals Company) のカーボワックス (Carbowax) 4000.

2 ユニオンカーバイドカンパニーのポリオックス WSR 301.

溶液中のポリマーの角膜表面への吸着を測定する方法は既に開示されている。眼科用溶液とムチンとの吸着特性はこの方法により測定できる。該方法ではウサギの角膜のスライドを作り、この角

膜スライド表面上の1滴の塩水の接触角を様々な条件下で測定する。該方法は Lemp 等により Arch. Ophthalmol. 第93巻、134頁 (1975年2月) に報告されている。

該方法ではウサギから摘出した目のを使う。摘出後30分以内に目を、11mm中心孔を持つ反転スクリー型ボトルキャップ中に入れて角膜を該孔から押し出した。液体パラフィンでキャップが満たされるまで目の後部に注いだ。パラフィンを冷却させ、パラフィンが硬化した後その全体を該スクリーキャップからねじの様にまわして抜いて取り出した。得られた角膜-パラフィンブロックは、角膜を周囲の結膜から有効に単離し、又結膜のムチン生産要素の汚染なく角膜表面での測定の実施を可能にする、眼球に対する安定なスライドとなつた。

スライド化角膜を使用して4つの接触角の測定を行い、眼科用溶液中のポリマーの角膜への吸着が起きたか否か、起きたとすれば、吸着されたポリマーの保持の程度を確立した。

第1の測定では、ムチンを含まない透明な角膜表面上での1滴の塩水（蒸留水中0.9% NaCl）の接触角を測定して基準接触角を得た。この測定値を全ての眼科用溶液処方物に対して表3のC₁欄に報告する。

各眼科用溶液処方物の1滴をムチンを含まない透明な角膜表面においた。この1滴の接触角を測定し、表3のC₂欄に報告する。

ついで角膜を反転させ、眼科用溶液中に15分間浮遊させ、この間絶えず攪拌した。この15分の吸着期間経過後に角膜を取り出し、塩水中に浸漬して過剰の溶液を除去し、廢液及び／又は周辺操作菜場の無粉塵雰囲気内で乾燥させた。乾燥

（約30分間）後に、ポリマー溶液に前もつて曝露された角膜表面上での1滴の塩水の接触角を測定した。この角度を表3のC₃欄に報告する。

前もつてポリマー溶液に曝露された角膜表面上での標準塩水の接触角を測定した後角膜スライドをビューレットの開口部の2mm下に置き、50cc/60秒の定流速を使用して60秒間、標準塩

接触角C₁は対照値である。それは、眼科用溶液との接触前の清浄角膜表面上での標準塩水の接触角を表す。この角度は、使用された個々のラビットに依存して4~5°である。曝露期間中にポリマーが角膜表面に吸着されるならば、これはC₂値、C₃値の接触角が対照接触角よりも小さくなることにより反映されるであろう。

C₂値の値は、角膜表面上の1滴のポリマー溶液により形成される接触角を表す。この値が小さいことは、当該眼科用溶液が急速拡散特性を持つことを示す。眼科用溶液が大きな（45°ないしそれ以上）接触角を形成するならば拡散に対する抵抗性即ちまぶたが原因となる小さな不快感が存在し、眼科用溶液を機械的に拡散させねばならないかもしれない。更に重要なのは、乾燥域即ちスポットが角膜表面に存在する時には眼科用溶液はその乾燥スポットに向かって急速に拡散し、即ち乾燥眼用涙代用品として適当でないかもしれないという事実である。

C₃値は、眼科用溶液中のポリマーが角膜表面

水でリンスした。ついで角膜表面上での1滴の標準塩水の接触角を測定した。その値を表3のC₄欄に報告する。

表 3

処方物No	接触角 (度)				接触角 (度)			
	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	PMMA			
1.	46	57	46	54	70	58	37	25
2. ベンズアルコニウム	48	39	43	59	69	66	67	68
3. 含めず。	49	52	61	67	69	68	56	69
6.	47	37	26	34	69	55	9	70
7.	49	48	51	49	68	59	11	69
8.	47	46	51	47	68	58	9	65
4.	51	29	18	20	68	52	67	68
5.	48	41	25	24	69	56	67	67
9. ベンズアルコニウムを	46	38	15	15	71	43	33	27
10. 0.01 重量%の形で存在させた。	57	53	27	31	68	41	9	71
11.	48	39	42	41	70	46	30	19
12.	47	36	22	25	68	40	10	28
13.	51	40	34	32	68	46	9	67
14.	49	37	19	24	67	42	8	26
15.	53	50	31	44	68	41	8	68
16.	53	44	31	44	67	38	8	69
17.	51	35	16	16	68	43	44	31
18.	48	21	15	25	69	42	37	25
19.	48	37	15	18	69	41	35	21
20.	53	31	15	35	69	69	64	66
21. 従来技術の	50	43	18	16	68	66	60	64
22. 処方物	47	49	31	65	72	60	43	26
23.	47	46	30	30	70	49	30	26
24.	51	42	31	42	69	48	64	68

に吸着されたか否かを示している。C₃欄の値が小さい程、ポリマー吸着が大きいことを示している。

C₄欄に報告されている接触角は最も厳しく測定されたものである。これは洗い流しに対するポリマーの抵抗性即ち角膜表面への吸着力を示す。前述の如く、C₃欄測定値測定後に角膜を塩水でリンスして、吸着されなかつた全てのポリマーを除去した。ポリマーが角膜表面から完全に洗い流されたならば塩水滴の接触角はC₁欄に報告されている角度からC₁欄に報告されている値に戻る。C₄欄中の値がC₁欄中の値より大きいならば、ポリマーは実際には角膜表面を被覆したことを示す。強力に物理吸着されたポリマーは保持され、この場合、C₄欄に報告されている接触角はC₃欄に報告されている接触角に似ているだろう。

実施例2

ポリメチルメタクリレート表面へのポリマー吸着と、この吸着の見掛け強度とを評価するためのモデルを確立した。小さな矩形片をした市販の光

光学級ポリメチルメタクリレート (PMMA) プラスチックをコンタクトレンズとして使用した。この研究の結果を表3に示す。

使用した各 PMMA 片に対してその清浄 PMMA 表面上の 1 滴の塩水の接触角を測定することにより基準測定を行つた。これを表3の P_1 として示す。この基準接触角を確立した後に、ポリメチルメタクリレートの乾燥清浄片表面で実験溶液により作られる接触角を表す第2の接触角 (表3の P_2) を測定した。この測定後に PMMA 片をポリマー溶液中に浮遊させ、1.5 分間撪拌を続けた。この1.5 分間の吸着期間後に PMMA 片を取り出し、塩水中に浸漬して過剰の溶液を除去し、層流及び/又は周辺流作業場の無粉塵雰囲気内で乾燥させた。乾燥 (約 30 分間) 後に、前もつてポリマー溶液に曝露された PMMA 片上に定着した塩水滴を使用して接触角測定を行つた。

前もつてポリマー溶液に曝露されたこの PMMA 表面上での標準塩水の接触角を測定した後に該 PMMA 片をビューレットの開口部下 2 mm の所に置

き、50 cc/60 分の定流速を使用して 60 分間標準塩水で洗つた。PMMA 表面での接触角測定を、乾燥後に、定着した標準塩水滴を使用して再度行つた。この値を表3の P_4 に示す。

以上の表に示された実験結果から明らかな通り、本発明により調製された処方物 (ベンズアルコニウムクロリドを含む処方物) は U_3 欄と P_3 欄とに報告されている様に小さい塩水接触角を示し、又 U_4 欄と P_4 欄とに報告されている接触角により確認される様に角膜と PMMA との両者に対するポリマーの良好な保持性を示す。その値は従来の既知眼科用溶液で得られると同等かそれ以上に良い値である。加えて、本発明の眼科用溶液は U_2 欄と P_2 欄とに報告されている様に小さい固有接触角を持ち、これは本発明の眼科用溶液が角膜表面上に容易に拡散するということを示している。

実施例 3

PMMA に対するポリマー溶液の吸着を測定するための第2のモデルを開発した。

水-液体蜜素混合物中に光学級 PMMA 製シリン

ダーを浸漬させてもろさを付与した後に該 PMMA 製シリンダーを粉碎して微粉末とし、ついでジェットミクロナイザーでミクロ化して、吸着研究に適当な非常に細い粉末とした。ついでこの PMMA 粉末を Orr-B&T 装置に入れ、その比表面積を N_2 吸着により測定した。同一表面積を持つ PMMA 粉末を使用し、この PMMA 粉末を様々なポリマー処方物中に浸漬させ、PMMA 表面への様々なポリマー処方物の吸着を、ポリマー溶液の示差屈折率測定により様々な時間々隔で測定し、屈折率変化対ポリマー処方物濃度変化の適当な校正プロットと関連させた。これらの測定ではヒルガー-アンドワッツ (Hilger and Watts) 示差屈折計を使用した。その結果は、時間の関数としての相対的吸着率か、時間の関数としての、PMMA 粉末 1 g 当たりに吸着されたポリマーの重量のいずれかにより表現できる。実験は全て 37°C で実施した。

表4に、このモデルにおいてテストされた様々な処方物を示す。表5には、24 時間曝露後のこれらの処方物の相対的吸着量を列挙する。

表 4

処方物成分 (例)	処方物 No											
	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	
第1のポリマー (多糖類)												
デキストラン 70,000	2.0	-	-	-	-	-	-	-	0.1	0.1	0.1	
デキストラン200,000	-	2.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
第2のポリマー												
ポリビニルアルコール20-60	-	-	2.0	-	-	-	-	-	-	-	-	
ポリビニルアルコール20-90	-	-	-	1.5	-	-	-	-	-	-	1.5	
従来技術のポリマー												
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	-	-	-	-	0.4	-	-	-	-	-	0.8	
ポリビニルピロリドン	-	-	-	-	-	2.0	-	-	0.5	0.5	-	
ポリオックスWSR 301	-	-	-	-	-	-	0.5	-	-	-	-	
カーボワックス 4000	-	-	-	-	-	-	-	2.0	-	-	-	
ベンズアルコニウムクロリド	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1	0.01	
ニナトリウムエチレンジアミン テトラアセテート	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.05	0.05	
塩化ナトリウム	-	-	-	-	-	-	-	-	0.9	0.9	0.80	
塩化カリウム	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.12	
水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	

表 5

処方物No	PMMA表面への処方物の相対的吸着量 (mg/gm) (24時間後)
27	0.00
28	0.00
29	0.10
30	0.60
31	0.40
32	0.64
33	0.03
34	0.17
35	0.12
36	0.20
37	0.36

上記実験研究から明らかな通り、第1のポリマーである多糖類を含み、第2のポリマーであるPVAを含まない処方物27、28はPMMAへの吸着を全く示さない。これは、吸着測定のための別のモデルにより表3にも示されている。しかも、第2のポリマーであるPVAが添加される時には(処方物37)、その吸着値は、以前に表3に角

膜吸着特性を持つことが示された第1のポリマーである多糖類を含まない他の現在入手できるPMMA湿潤用溶液を代表するものである。これは本質的に、角膜への吸着力が高められる一方、他の許容されるPMMA湿潤用溶液に似た方法でPMMAに吸着する処方物が本発明により得られたことを意味する。更に、角膜への吸着性を付与するために本発明で使用される第1のポリマーである多糖類は角膜に対して選択的であることが示されており、PMMAには吸着しない。それは第2のポリマーによるPMMAの正常の湿潤を妨害しない。

実施例4

次の組成を持つコンタクトレンズ用、即ち人工涙の溶液を調製した。

成 分	処方物 No.		
	38	39	40
デキストラン70	0.1%	0.1%	0.1%
PVA	--	--	1.5%
ベンズアルコニウムクロリド	0.01%	0.01%	0.01%
ニナトリウムエデート	0.05%	0.05%	0.05%
塩化ナトリウム	0.58%	0.77%	0.77%
塩化カリウム	0.075%	0.12%	0.12%
塩化カルシウム	0.048%	--	--
塩化マグネシウム	0.03%	--	--
酢酸ナトリウム	0.39%	--	--
クエン酸ナトリウム	0.17%	--	--
水酸化ナトリウム	適量 pH7.0	適量 pH7.0	適量 pH7.0
ヒドロキシプロピルメチルセル ロース	--	0.3%	0.3%
精製水	適量	適量	適量

上記処方物の各々を人間でテストして、涙膜破壊時間、眼中に処方物を滴下することによって原因する、涙膜破壊時間に対する効果の持続とを測定した。これらテストの結果は次の通りである。

結果は、本発明の角膜-コンタクトレンズ湿潤用溶液は

1. その着用者の40%のコンタクトレンズを長時間持続して湿潤させる。
 2. コンタクトレンズ着用者の40%に着用中快感を与える。
 3. コンタクトレンズ着用者の86%にとり、現在使用されている湿潤用溶液に比較してより良い又は同等の湿潤用溶液である。
- と判断されることを示した。

特許出願人 アルコン・ラボラトリーズ・
インコーポレーテッド

代理人 弁理士 湯 浅 恭 三
(外2名)

処方物No. 患者数 涙膜安定性 持続時間

38	4	負の安定効果	35~40分
39	8	正の	90~100分
40	8	正の	45~60分

二価塩を含む処方物38の負の涙膜安定効果のため、人工涙液が存在する場合にはその不存在の場合よりも涙膜破壊までの時間が短くなった。二価塩を全く含まない処方物39、40の正の涙膜安定効果により涙膜破壊までの時間が長くなる。

更に、処方物39、40は高い涙膜安定性を示した。これは、二価カチオンを含まない処方物は涙膜を安定にするのに有効であり、又同時に、角膜により角膜上に有効に保持されるということを示している。

最終段階として、本発明の組成内の組成物を、外膜吸着性ポリマー系を含まない現存のコンタクトレンズ湿潤用溶液と比較した。処方物40は、200名のコンタクトレンズ着用者において、硬質コンタクトレンズ湿潤用ポリマーのみを含む、現在使用されている製品と対比してテストした。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.